

# I. Généralités sur les virus

## 1. Historique

### Résumé

Les maladies virales, telles la variole et la rage, sont connues depuis la plus haute antiquité. A la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle Edward Jenner développe l'inoculation de "cowpox" ou variole bovine qui permet d'offrir une bonne protection contre la variole. Le nom de vaccination dérivé du mot « vacca », vache, est appliqué par Louis Pasteur au siècle suivant au vaccin contre la rage, obtenu par atténuation de matière infectieuse passée sur des animaux.

La première expérience indiquant l'implication d'un agent ultrafiltrable, plus petit que les bactéries dans certaines maladies infectieuses, fut la transmission de la mosaïque du tabac par Dmitrii Ivanovski à partir de filtrats de plantes en 1892. Mais ce n'est que 6 ans plus tard que Martinus Beijerinck comprendra les conséquences de cette observation en la répétant. Il parlera de « contagium vivum fluidum ».

Rapidement à la fin du XIX<sup>e</sup> et au début du XX<sup>e</sup> siècle de nombreux virus seront découverts chez les animaux et les humains. On découvre aussi que certains virus peuvent infecter les bactéries. Ces derniers seront appelés « bactériophages » par Félix d'Hérelle. On visualisera pour la première fois des virus par microscope électronique en 1939 et après 1948 les techniques de cultures cellulaires permettront l'isolement et la caractérisation de nouveaux virus.

L'année 1979 verra la certification mondiale de l'éradication de la variole par l'OMS. C'est le premier grand triomphe de la médecine et plus particulièrement de la vaccination. Lorsque le SIDA est décrit en 1980 il ne faudra que trois ans pour découvrir son virus causal, le VIH.

Les techniques continuent à évoluer, l'avancée la plus récente étant la mise au point de la réaction de la polymérase en chaîne (PCR) par Kary Mullis en 1985 et de nouveaux virus continuent à être découverts chaque année.

1721

1985

I.1.1. Ligne du temps



### 1. Les virus avant la virologie

Les maladies virales sont connues depuis des millénaires. Déjà sous les babyloniens, on savait que la rage se transmet par morsure du chien enragé. Une stèle égyptienne nous montre un pharaon qui boitait, vraisemblablement touché par la poliomyélite. Des tableaux du XVI<sup>e</sup> siècle représentent de magnifiques fleurs qui en fait étaient atteintes de viroses provoquant la marbrure des œillets ou les tulipes panachées.

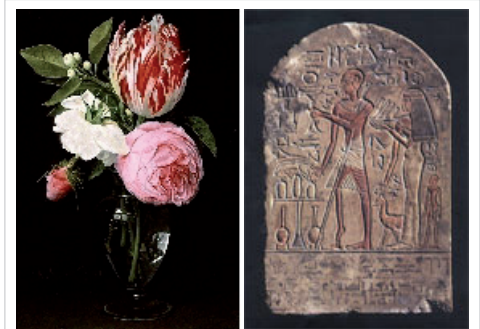
La **variole**, une maladie entraînant une forte mortalité, a accompagné l'homme depuis longtemps et on en a retrouvé la trace sur les momies de l'Égypte. Depuis au moins le XI<sup>e</sup> siècle, on pratiquait la variolisation en Inde et en Chine. L'inoculation de matériel venant de pustules d'un malade de la variole à une personne saine entraînait une maladie réduite offrant une protection lors de contacts ultérieurs. La mortalité de cette pratique s'élevait à 1-2%, alors que la variole tuait dans un quart des cas. Cette pratique fut introduite en Angleterre par Lady Mary Wortley Montague vers **1720**.

### 2. Edward Jenner et la vaccination

A la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, Edward Jenner appliqua sur base de ses observations l'inoculation de "cowpox", ou variole bovine, afin d'améliorer la pratique de la variolisation et offrir une bonne protection contre la variole (publication en **1798**). Il semble que cette pratique ait déjà été sporadiquement appliquée à cette époque et certains en attribuent l'origine à un fermier du Dorset anglais, Benjamin Jesty, qui inocula sa famille avec la « cowpox » vingt ans plus tôt. Le nom de vaccination dérive du mot « vacca »,

**1721**

*Lady Mary Wortley Montague* : introduction de la variolisation en Europe (semble présente en Chine et au Japon depuis le X<sup>e</sup> siècle)



I.1.2.a. Tulipe panachée dans un bouquet, anomalie due à une infection virale (à gauche)

I.1.2.b. Atteinte par la poliomyélite, stèle égyptienne de +/-1400 avant JC, Musée Carlsber, Copenhague (à droite)

**1798**

*E. Jenner* : vaccination contre la variole

**1885**

*L. Pasteur* : vaccination contre la rage

vache, et fut introduit par Louis Pasteur au siècle suivant. Pasteur et son disciple, Emile Roux, découvrirent le principe de l'**atténuation** et l'appliquèrent au développement d'un vaccin contre la rage. En **1885**, ils vaccinèrent le jeune Alsacien, Joseph Meister, qui avait été mordu par un chien enragé et introduirent ainsi la **vaccination** après exposition.

### 3. Découverte des virus

En **1884**, le développement des bougies de Chamberland, qui permettent d'éliminer les bactéries d'une solution, représente le premier pas vers la découverte des virus. Adolf Mayer (1843-1942) avait décrit en détail une maladie des plants de tabac qu'il appelle la mosaïque du tabac. Il se rend compte que la maladie est infectieuse, car elle peut être transmise par ce qu'il croit être une bactérie. La première expérience indiquant l'implication d'un **agent ultrafiltrable** plus petit que les bactéries, fut la transmission de la mosaïque du tabac par Dimitri Ivanovski (1864-1920) à partir de filtrats de plantes en **1892**. Cependant Ivanovski maintiendra l'explication bactérienne, sous forme de spores ou de toxines, sans expliquer de façon correcte l'expérience qu'il avait faite. Ce n'est que 6 ans plus tard que Martinus Beijerinck (1851-1931) comprendra les conséquences de cette observation en la répétant. Il parlera de «contagium vivum fluidum».

Le **virus de la mosaïque du tabac** (TMV/VMT) restera un modèle important dans toutes les études fondamentales sur les **virus**. En 1935, **Wendell Stanley** parviendra à cristalliser le virus de la mosaïque du tabac (TMV/VMT), ce qui permettra son analyse chimique et l'année suivante Bawden et Pirie décriront une structure alliant les protéines et l'acide ribonucléique.

La même année que celle des expériences de M. Beijerinck (**1898**), Friedrich Loeffler et Paul Frosch, tous deux élèves de Koch, découvrent que l'agent de la fièvre aphteuse du bétail est ultrafiltrable. Le premier **virus** humain, l'agent de la fièvre jaune, sera identifié en **1901** par Walter Reed, James Carroll et Jesse Lazear. Ce dernier mourra des suites d'une infection par le même virus.

En **1908**, Wilhelm Ellerman et Olaf Bang décrivent que la «fowl leukosis», une leucémie de la volaille, peut être transmise par un agent ultrafiltrable. La première tumeur solide, le sarcome du poulet, due à un virus, sera décrite en **1911** par Peyton Rous le virus du sarcome de Rous. Les études sur ce virus mèneront bien plus tard, en 1976, à la découverte des **oncogènes** par D. Stehelin, H. Varmus, J. Bishop et P. Vogt, d'abord dans ce virus puis dans des cellules.

En **1915**, Frederick Twort découvre des virus infectant les bactéries, qui seront nommés «**bactériophages**» par Félix d'Hérelle, qui étudiait *Shigella dysenteriae*, en **1921**. Une première découverte importante sera celle de Max Schlesinger, qui en 1934 décrit que les bactériophages sont composés à part égale de protéines et d'acide désoxyribonucléique.

On visualisera pour la première fois des virus par microscope électronique en **1939** (G. Kausche, P. Ankuch et H. Ruska) : il s'agira à nouveau du virus de la mosaïque du tabac (TMV/VMT).

Après **1948**, les techniques de cultures cellulaires permettront

**1884**

*C. Chamberland* : mise au point du filtre bactérien avec bougie à porcelaine

**1892**

*D. Ivanovsky* : expériences indiquant un agent ultrafiltrable dans la mosaïque du tabac

**1898**

*M. Beijerinck* : confirmation et interprétation de l'agent ultrafiltrable : contagium vivum fluidum

**1898**

*F. Loeffler et P. Frosch* : agent de la fièvre aphteuse du bétail est ultrafiltrable

**1901**

*W. Reed, J. Carroll, J. Lazear* : découverte du premier virus humain, celui de la fièvre jaune

**1908**

*Wilhelm Ellerman et Olaf Bang* : fowl leukosis, une leucémie est transmise par un agent ultrafiltrable

**1911**

*Peyton Rous* : Rous sarcoma du poulet : description de la première tumeur solide causée par un virus

**1915**

*Frederick Twort* : découverte des virus des bactéries

**1921**

*Félix d'Hérelle* : nommé «bactériophages» les virus de *Shigella dysenteriae*

**1935**

*W.M. Stanley* : cristallisation du virus de la mosaïque du tabac (TMV/MTV)

**1939**

invention du microscope électronique et visualisation directe de virus (mosaïque du tabac) par *G. Kausche, P. Ankuch, H. Ruska*

**1948 et suivantes**

mise au point de techniques de culture cellulaire

l'isolement et la caractérisation de nouveaux virus. Ce sera l'œuvre de divers groupes de recherche et ce sera mis en application pour le virus de la poliomyélite par le groupe de J. Enders.

## 4. Développements en virologie et par la virologie

James Watson et Francis Crick décriront la **structure hélicoïdale** de l'acide désoxyribonucléique (ADN) en **1953**, en se basant sur des travaux de Maurice Wilkins et surtout de Rosalind Franklin. Ils recevront le prix Nobel en 1962 pour cette découverte sans R. Franklin, décédée entre temps. R. Franklin élucidera également la structure hélicoïdale et la liaison entre les capsomères et l'ARN du virus de la mosaïque du tabac (TMV/VMT) en **1955**, et l'année suivante Gierer et Schramm démontreront l'infectivité de l'ARN du virus de la mosaïque du tabac (TMV/VMT).

**Howard Temin** et **David Baltimore** décriront indépendamment l'existence de la **transcriptase inverse** qui transcrit l'ARN en ADN en **1970** et recevront pour cette découverte le prix Nobel en 1975.

L'année **1979** verra la certification mondiale de l'éradication de la variole par l'OMS. C'est le premier grand triomphe de la médecine et plus particulièrement de la vaccination.

Lorsque le SIDA est décrit en 1980, les hypothèses les plus vraisemblables orientent les chercheurs vers un virus. En **1983**, Françoise Barré-Sinoussi, Luc Montagnier et leur équipe de l'Institut Pasteur de Paris isolent le LAV («lymphadenopathy associated virus»), la cause du SIDA, qui deviendra après de longues controverses avec le groupe américain de Robert Gallo, découvreur du HTLV-1, **le virus de l'immunodéficience humaine ou VIH**.

Une avancée plus récente est la mise au point de la **réaction de la polymérase en chaîne (PCR)** par **Kary Mullis** en **1985**. Elle permet l'amplification de façon spécifique de quantités infimes d'acides nucléiques. Cette technique a révolutionné le diagnostic viral.

Actuellement, de nouveaux virus continuent à être découverts, comme par exemple le virus de l'hépatite C en 1989, le virus Nipah en 1999 (infection respiratoire du porc et encéphalite chez l'homme), le Metapneumovirus en 2001, le virus du SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) en 2003.

**1953**

*J. Watson, F. Crick (M. Wilkins, R. Franklin):*  
description de la structure de l'ADN

**1955**

*Rosalind Franklin :*  
description de la structure hélicoïdale du virus de la mosaïque du tabac et de l'association ARN-capside

**1970**

*Howard Temin et David Baltimore*  
décrivent indépendamment la transcriptase inverse (Reverse transcriptase) et reçoivent le prix Nobel en 1975

**1979**

Certification de l'éradication mondiale de la variole par la vaccination

**1983**

*F. Barré-Sinoussi, Montagnier et collaborateurs :*  
découverte du LAV qui deviendra le VIH

**1985**

*Kary Mullis :*  
description de la PCR

[ <http://www.pasteur.fr/actu/presse/dossiers/Sida/decouverte.htm> ]

**Prix Nobel en médecine, physiologie ou en chimie dont le travail est issu de la virologie ou qui ont eu une influence en virologie :**

**1946 [ chimie ]**

*JH Northrop, WM Stanley, JP Sumner :*  
préparation à l'état pur d'enzymes et de protéines virales (JHN, WMS), découverte de la cristallisation des enzymes (JPS).

**1951 [ médecine ]**

*M. Theiler :*  
vaccin contre la fièvre jaune.

**1954 [ médecine ]**

*JF Enders, TH Weller, FC Robbins :*  
croissance du virus de la poliomyélite en culture cellulaire.

**1958 [ médecine-physiologie ]**

*G Beadle, E L Tatum et J Lederberg :*  
découverte du rôle des gènes dans la synthèse des protéines (GB et ELT) et la découverte de la recombinaison et l'organisation du matériel génétique chez les bactéries (JL).

**1962 [ médecine ]**

*FHC Crick, JD Watson, MHF Wilkins :*  
structure de la double hélice de l'ADN.

**1965 [ médecine ]**

*F Jacob, A Lwoff, J. Monod :*  
contrôle génétique de la synthèse d'enzymes et de virus (bactériophages).

**1966 [ médecine ]**

*P. Rous :*  
découverte des virus oncogènes.

**1969 [ médecine ]**

*M Delbrück, AD Hershey, SE Luria :*  
mécanismes de réplication et structure génétique des virus.

**1975 [ médecine ]**

*D Baltimore, R Dulbecco, HM Temin :*  
interactions entre virus oncogènes et matériel génétique des cellules.

**1976 [ médecine ]**

*BS Blumberg, DC Gajdusek :*  
nouveaux mécanismes de l'origine et de la dissémination des maladies infectieuses (virus de l'hépatite B et Kuru).

**1978 [ médecine ]**

*W Arber, D Nathans, H O Smith :*  
découverte des enzymes de restriction et leur application en génétique moléculaire.

**1980 [ chimie ]**

*P. Berg, W. Gilbert, F. Sanger :*  
études fondamentales de la biochimie des acides nucléiques avec attention particulière pour l'ADN recombinant (PB) et contribution à la détermination des séquences de base des acides nucléiques (WG, FS).

**1982 [ chimie ]**

*A. Klug :*  
élucidation de la structure de nucléo-protéines importantes en biologie, par microscopie électronique et cristallographie.

**1989 [ médecine ]**

*JM Bishop, HE Varmus :*  
origine cellulaire des oncogènes rétroviraux.

**1993 [ médecine ]**

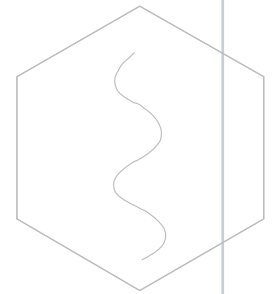
*RJ Roberts, PA Sharp :*  
gènes mosaïques (travail sur les virus, adéno et SV40).

**1993 [ chimie ]**

*KB Mullis, M Smith :*  
PCR (KBM) et mutagenèse dirigée (MS).

**1997 [ médecine ]**

*SB Prusiner :*  
les prions, nouveau principe biologique d'infection.



## 2006 [ médecine ]

*A. Fire and G. Mello :*

Interférence ARN – extinction génique par ARN double brin.

## 2008 [ médecine ]

*Harald zur Hausen :*

travaux sur le cancer du col de l'utérus dû au papillomavirus.

*Françoise Barré-Sinoussi, Luc Montagnier :*

découverte du virus du SIDA.